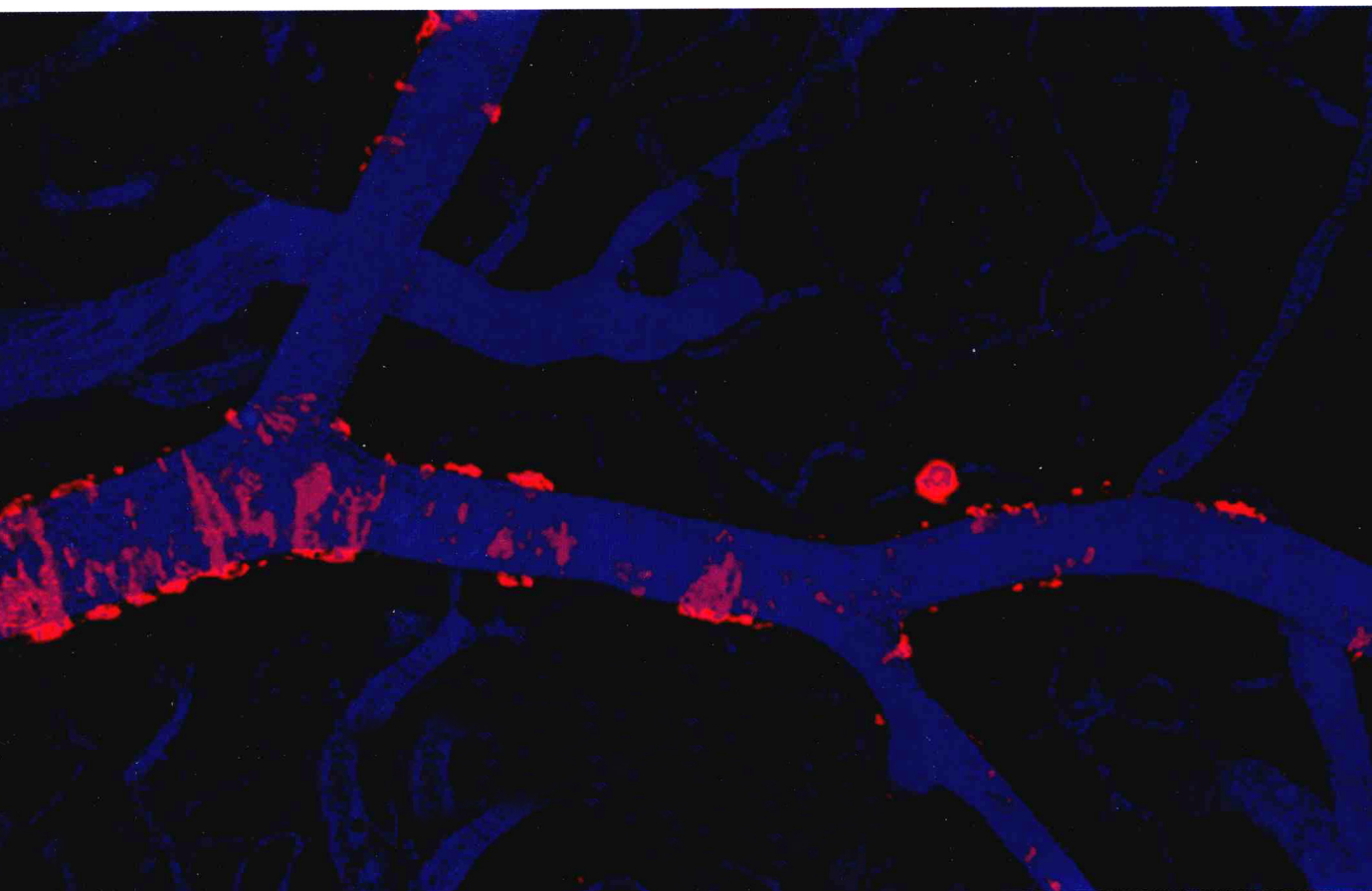


脑部疾病生物标志物

Biomarkers in Brain Disease

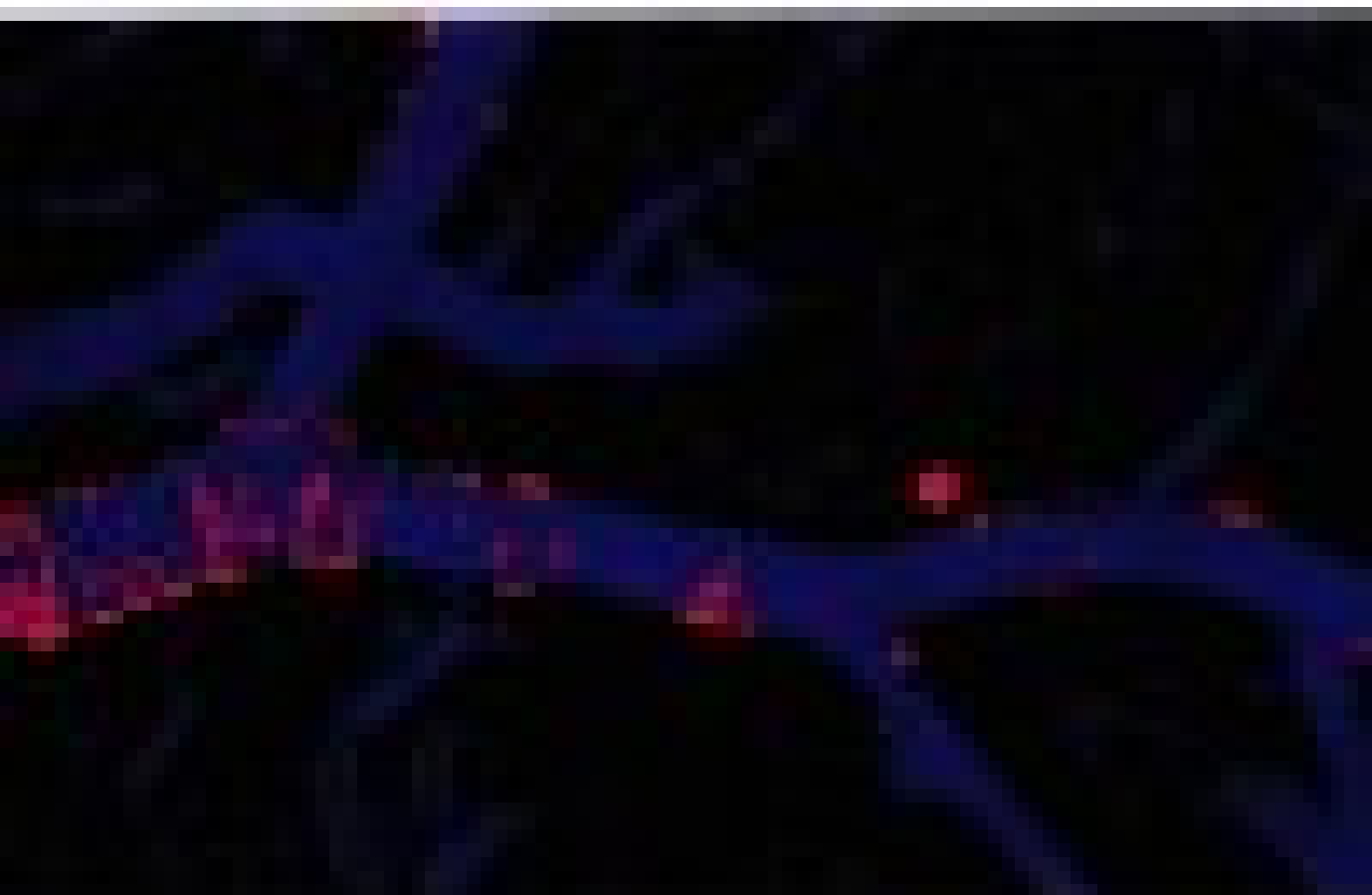


主编 Simon Lovestone

主译 邢成名

脑部疾病生物标志物

Biomarkers for Brain Diseases



主编 陈永明
副主编 陈永明

中国医药出版社

脑部疾病生物标志物

Biomarkers in Brain Disease

主编 Simon Lovestone

主译 邢成名

译者 (以姓氏拼音为序)

人民卫生出版社

Copyright and Photocopying: ©2009 The New York Academy of Sciences. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored or transmitted in any form or by any means without the prior permission in writing from the copyrights holder. Authorization to photocopy items for internal and personal use is granted by the copyright holder for libraries and other users registered with their local Reproduction Rights Organization (RRO), e. g. Copyrights Clearance Center (CCC), 222 rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA (www.copyright.com), provided the appropriate fee is paid directly to the RRP.

图书在版编目 (CIP) 数据

脑部疾病生物标志物/(美)拉佛斯通主编;邢成名主译.
—北京:人民卫生出版社,2010.12
ISBN 978-7-117-13637-2

I. ①脑… II. ①拉…②邢… III. ①生物标志物-应用-脑病-诊断 IV. ①R742.04

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 202802 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有,侵权必究!

脑部疾病生物标志物

主 译:邢成名
出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)
地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编:100021
E-mail: pmph@pmph.com
购书热线:010-67605754 010-65264830
010-59787586 010-59787592
印 刷:北京智力达印刷有限公司
经 销:新华书店
开 本:787×1092 1/16 印张:8
字 数:180 千字
版 次:2010 年 12 月第 1 版 2010 年 12 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号:ISBN 978-7-117-13637-2/R·13638
定 价:23.00 元
打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

译者序

由于大脑解剖位置的特殊性及结构的复杂性,脑部疾病一直是医学研究最富有挑战性的领域之一。脑部疾病的早发现、早治疗是影响患者预后的关键因素。生物标志物是疾病预测、辅助诊断、监测药物反应等方面的有利工具。近几年,研究技术的不断进步,尤其是各种“组学”的蓬勃兴起,使脑部疾病生物标志物也得到了长足的发展。当然,同时也依然存在很多的不足和挑战。

所译原文由 12 篇综述组成,介绍了脑部疾病生物标志物的研究进展,尤其是阿尔茨海默病方面进行了较全面的阐述。阿尔茨海默病为最常见的老年痴呆类型,随着世界人口的增加及人均寿命的延长,痴呆患病率越来越高,已经成为全球性的问题。每年有 460 万阿尔茨海默病新发病例,而且大部分生活在发展中国家。我国作为最大的发展中国家已经进入老龄化阶段,每年为痴呆的研究及患者的治疗护理方面的花费都是巨大的。本书的内容既包括一些最令人鼓舞的信息——有关痴呆等神经变性疾病的早期发现、诊断、鉴别诊断、病情进展及药物开发等方面的生物标志物的研究新进展,又指出了目前的不足和今后研究的方向,将为有关方面的基础研究与临床应用提供有价值的参考。

感谢人民卫生出版社的信任,给予我们翻译的机会,我们从中收获良多。翻译通卷最新的综述远难于翻译一本教科书,原文中介绍了许多新颖尚未定论的观点及先进复杂的科研技术,部分句子结构复杂冗长,使得翻译过程始终小心翼翼,务求真实。

译者对新技术原理的了解程度及语言翻译水平有限,译文中难免会出现错误与不当之处,敬请读者批评指正并予以谅解。

邢成名 邢怡

2010 年 10 月于青岛

前 言

美国纽约科学院与全球医学杰出群体(Global Medical Excellence Cluster, GMEC)召开“脑部疾病生物学标志物”会议,将大型制药公司、中小型企业及科研与临床机构(其中包括剑桥大学、伦敦皇家学院、牛津大学、伦敦国王学院、图卢茨大学、哥伦比亚大学、美国国立卫生研究院、里斯本大学和贝勒医学院)聚集在一起讨论最令人激动及富有挑战的科学领域之一:生物学标志物研究的新发现及在脑部疾病中的应用。生物学标志物研究进展部分源于临床试验的要求及对更有效的标志物的需求,部分源于技术的进步及各种“组学”研究的兴起(例如,蛋白质组学、基因组学及代谢组学),还有一部分是源于个性化医学的前景。在肿瘤学方面,这种前景已开始实现,其他许多学科也紧随其后。但是脑部疾病的挑战也许是最大的,因为脑位于颅骨和血脑屏障之后处于受保护的位置。这一问题正在通过影像学方法解决,而对于某些疾病(例如精神分裂症、阿尔茨海默病及多发性硬化)还需要依靠基于脑脊液及外周血的一些研究方法。

这些领域正在不断进步。与会者听到了研究技术和试验设计方面的发展情况,这些发展越来越增加了找到和改进脑部疾病生物学标志物的信心。更重要的是,从美国和欧洲的制药和监管的权威机构,以及一些流行病学专家、遗传学专家及主要的投资者方面可以看出良好的前景。大会也报道了一些进行中的生物学标志物大型合作研究项目的信息。

会后,许多代表参加了另外一个由 Bruno Vellas、Cristina Sampaio 及 Gordon Wilcock 牵头的会议,即为阿尔茨海默病疾病减缓试验达成一致意见的系列会议的第三次会议。这个最后的会议强调了生物学标志物的应用,并以“脑部疾病生物学标志物”会议上讨论的众多科学研究为基础,系统地阐述了未来发展的切实可行的建议。

我很高兴协助组织该次会议并由衷感谢纽约科学院策划组的 Marta Murcia、Kara-Leigh Dockery 及 Kathy Granger。为了保证该卷的完成,我由衷地感谢纽约科学院年报的主任和执行主编 Douglas Braaten。GMEC 和我们的赞助者的支持是难以估量的,但是大会的成功最得益于演讲者和参会者的活力和热情。

Simon Lovestone
英国伦敦国王学院精神研究所

(邢 怡 邢成名 译)

目 录

1. 生物标志物在药物研发中的应用	1
2. 生物标志物、痴呆及公共卫生	10
3. 阿尔茨海默病影像学生物标志物	18
4. 阿尔茨海默病发病机制的脑脊液生物标志物	24
5. AddNeuroMed——欧洲合作发现阿尔茨海默病新的生物标志物	31
6. 阿尔茨海默病 MRI 检测及 AddNeuroMed 研究	41
7. 采用多重定量蛋白质组免疫测定组合方法识别阿尔茨海默病的早期标志物	49
8. 脑部疾病蛋白质组学——生物标志物的希望	60
9. 利用基因变异作为阿尔茨海默病生物标志物	66
10. 亨廷顿病及帕金森病的生物标志物	86
11. 肿瘤学生物标志物——试验及困难	99
12. 阿尔茨海默病的生物标志物——尚未达到替代终点	106
索引	113

1. 生物标志物在药物研发中的应用

Orest Hurko

美国宾夕法尼亚州 Collegeville 惠氏研究所

英国 Dundee 市 Dundee 大学

虽然“替代生物标志物”(严格地讲,这些生物标志物可以作为注册试验的主要终点的替代)的价值是巨大的,但是它们的数量很少。而“非替代生物标志物”正在越来越多地应用于减少药物研发中的风险。目前,任何特定的生物标志物一般仅能用于降低如下四种风险中的一种:①不当的剂量用法;②招募非反应受试者进入临床试验;③慢性疾病中无法快速可靠地发现有效信号;④延迟识别潜在的副作用和(或)毒性。通常适用于其中一个目的某种生物标志物就不适于其他三个。虽然这些考虑因素适用于所有的药物研发,但每一种类对恰当的生物标志物的需求和可行性在不同治疗领域中有所差异。本文重点讨论脑部疾病。

关键词: 脑病; 生物标志物; 替代物

引 言

药物研发中生物标志物的发现和验证的很多方面与学术研究、临床实践和公共卫生方面的生物标志物的用途是相同的。这些共同的特征在本卷中有详细的讨论。本文重点介绍公开交易、垂直一体化的制药公司特别感兴趣的一些特征,这种制药公司从事小分子和以蛋白为基础的药物的发现、研发和销售,但不参与诊断性产品的营销。我会进一步重点描述脑部疾病,如果需要会列举其他治疗领域的例子说明。

近年来制药工业对生物标志物的需求明显增加了。十多年之前,三项科技的进步(人类和其他基因组的测序、组合化学、高通量扫描)将药物的发现和开发的策略从对已知对人

类疾病有疗效的化合物进行经验性的改进转变为“基于靶点的药物发现”。这个理论方法把潜在的药物的范围从已汇编成药典的大约480种¹扩增到数万种,但其中绝大多数未在人类疾病中得到药理学证明。药物发现和研发的根本问题已不再是“已证实有效的药物怎样起作用 and 怎样使它疗效更好?”而是“一种设计作用于靶点的化合物能起作用吗?”采用这种策略的同时,明显增加了研发中的消耗并且已经从I期耐受性评估转变为II期有效性研究。

生物标志物可以减少部分II期研究相关风险。

“替代”和“非替代” 生物标志物

对制药业来说,监管机构认可的替代终

点和未经认可的生物标志物是截然不同的。根据食品药品监督管理局的规定,替代生物标志物是“一个实验室信号或一种体征,作为临床重要终点的替代被应用于治疗实验中,它是患者感觉、功能或生存情况的衡量方法,并可预测治疗效果”²。一些替代物可以替代临床终点,而其他的生物标志物只是在主要临床终点之外起辅助作用。

替代生物标志物在药物研发中的价值是巨大的,尤其对于慢性疾病³。例如,一些预防心脏病和卒中发作的药物,应用数月发现某种生物标志物,例如血压或胆固醇⁴降低,即可注册。否则,就需要招募中年受试者并随访到其晚年发生心脏病或缺血性卒中等临床终点事件。

然而,监管机构很少认可生物标志物是替代物。除了血压⁴、胆固醇和脂质成份作为动脉粥样硬化的替代指标外,还有(a)血糖作为糖尿病的替代指标;(b)CD4 计数和 RNA 病毒的负荷量作为艾滋病患者类免疫缺陷病毒(HIV)的替代指标;(c)肿瘤大小作为肿瘤学的替代指标²。即使这些中的部分最近也受到质疑。没有其他的生物标志物被认可为替代物。因此,在脑部疾病中,只有卒中的预防,以及在更小程度上,多发性硬化的脱髓鞘损害,可以作为替代生物标志物。

尽管这样,大多数的制药公司广泛地使用了其他的生物标志物——为了本文的目的我将这些标志物称为“非代替”——有助于做出内部决策。明确地阐述非替代生物标志物的价值并不容易。到底是该投入时间和金钱来做生物标志物的研究,还是像现在一样凑合着“继续做”,仅做那些需要的临床试验?为什么做些额外的研究?

非替代生物标志物的 投资收益

非替代生物标志物在药物研发中合理应用可以提高以下 3 个方面之一的价值:①加

深对发病机制的理解,为将来选择药物靶点提供更多的信息;②产生可独立销售或协同性的诊断方法;③减少随后的注册研究的失败率。第一方面的价值无法轻易估计,而第二个超出了本文的范围。我会重点讨论第三个。在经过 I 期临床试验安全性、耐药性和药物动力学的研究之后,一切实践的目的是减少 II 期有效性试验的失败率。II 期临床试验的结果总是胜过生物标志物的研究。一旦出现临床结果,这些生物标志物能预测什么就无关紧要了。

公司做出决定需要大量有价值的建议。虽然需要考虑很多方面,但一个好的起点就是评估预期投资回报(return on investment, ROI)。我们需要对生物标志物项目的花费和减少 II 期试验失败率的价值进行比较——但目前这两者都被低估了。目前,销售一种药物 5 年的收益并不能完全抵消在生物标志物上的花费。根据 ROI,只有在收益超过其花费时,这项投资才有意义。况且,资源是有限的。同样,只有预期 ROI 最高的项目才是值得投资的。这些对比需要大量的评估。

怎样去做这样一种评估?所有的公司都使用成熟的数学模型去评估标准药物研发和销售方案的 ROI。这些模型是以一种成功销售的药物的预期净收益乘以成功的可能性为基础的。可以从上个十年既定的治疗领域的失败率⁵的历史数据中合理地评估出成功的可能性。ROI 模式的原理也可合并进生物标志物的价值模式之中。虽然细节不同,但本质都是将生物标志物项目的花费(例如发现、确认、实施和后期的投放市场)和不同研究结果的总收益(每一项根据事件的可能性进行校正)进行比较。假设公司默认进行 II 期研究的话,阳性结果是没有价值的。然而,阴性结果可以在 II 期研究中实现成本规避。这两种价值评估的融合就得到了 100%预测性生物标志物研究所产生的预期价值。合成的价值等式中最困难的是评估既定生物标志物所能减低风险的程度。非常精确的评估是

不可能的,总会有假阳性率和假阴性率。在一个合理的构思模式中,由于还包含其他影响因素,因此任何在评估风险降低时犯的错误不会造成异常严重的影响。总的 ROI 允许在有竞争性的生物标志物项目和其他可能的投资之间进行有意义的比较。在进一步考虑资金的可利用性、利润率和其他的商业考虑因素后,做出投资或拒绝某些非替代性生物标志物项目的决定。

以不同模式进行计算后可得出一些概论。在其他影响因素相同的情况下,非替代生物标志物在高治疗风险领域是最有使用价值的。这些领域中,脑部疾病是最明显的例子,在上个十年,这一治疗领域只有 2%~5%的试验药物走向市场,虽然这些药物全部在动物模型中证实是安全有效的。毫不意外,针对最高市场投放率的候选药物的生物标志物方案的 ROI 是最有价值的。对于直接作用于还未经人体药理证实的靶点的药物,二期失败的风险更大,而它的潜在应用价值也更大。相对于病程迅速有明确临床终点的疾病(比如急性疼痛的缓解),生物标志物对于慢性疾病(比如慢性疾病进展的减缓)更有价值。同时,就像一些公司发现的那样,它们对于发病机制多样的疾病的靶治疗有很大意义。

早于被应用于临床试验数年前,生物标志物的发现、测定方法的验证及药品资格的认证阶段必然存在风险。在任何现实的情形中,延迟投放市场所致的花费几乎是不可能避免的。另外,以临床终点为基础的 II 期试验是不愿终止的,除非有明确的失败。基于这个原因,如果没有对生物标志物研究的结果(继续、调整或终止这个项目)达成一致协议,计算 ROI 是没有实际意义的。否则,生物标志物仅是一项额外的开支,无法提供可论证的价值。

这仅仅是一些概论。对生物标志物 ROI 的精确评估需要考虑特殊的可行的风险管理决定。我们考虑到有四种。

特定的生物标志物 解答特定的问题

考虑用非替代生物标志物来解决 II 期研究失败的某一原因是有益的(参考文献 6)。生物标志物可能会减少四种类型的风险:①药物剂量选择不合适;②不合适地选择受试者;③在一个合适大小的样本中因临床终点的干扰未检测到试验有效的信号;④无法排除可能无法耐受某些副反应或毒性的受试者^{7,8}。还有第五种 II 期试验失败的可能原因:药物在动物中起作用但在人体不起作用。动物模型可以模拟疾病的一个方面,但很少能够精确复制。更进一步说,在特定物种中占优势的生化通路和生理系统可能在人体中只是次要通路。

因此,如果药物的选择是合理的,非替代生物标志物研究目的可以看成是减少前四类原因之一所致的失败风险;或者,如不是前四类原因,就非常可能是第五种原因。理想状态下,生物标志物可以用于人体有效性的初步试验,在试验中给予化合物每一个可能成功的机会:最佳剂量、研究对象选择及有效性检测⁹。如此一种仔细设计的试验成功可能是一种必然,但这些条件对 II 期试验的成功是不够的。后者必须在商业可行的基础上,在不同表现的患者群中设计临床终点。不过,要注意只研发那些在最初生物标志物平移试验中成功的化合物。不可否认,一些特定的生物标志物,如基因型标志物,对注册试验中没有达到临床终点的受试者事后特征分析具有重要价值,但是如此的信息不能抵消试验的失败。

这些都是理想状态。现实是以合适的生物标志物的可行性、可靠性及完成所需花费为基础的。

剂量选择性的生物标志物

许多临床试验的失败是由于使用的剂量

不合适造成的。美国食品药品监督管理局(FDA)高层反复强调剂量是监管问题的根本原因。“我很吃惊发起者总是算错了剂量:不是过高就是过低。”对于大多数的早期研发项目,剂量的选择是参考动物实验剂量增减的——根据动物身上的有效剂量推测人体有效剂量的一套系统。但是,这个推测系统经常失败。理想状态下,临床药理专家应该有能够在药物循环中的多个时间点将药物对受体占有率进行量化的生物标志物。至少,在应用生物标志物时,应避免高于受体饱和和所需药物的剂量,以及使用足够敏感的分析方法避免低于最少的受体结合所需的剂量。对于那些已进行临床前评估,有较大治疗窗的药物,即使在0~100%之间选择一个普通的目标结合率,也可以节省很大的开支。仅由一个剂量组确定的剂量删减所带来的开支节省就可超过生物标志物项目所需的费用。有许多药品还可以再做进一步的提炼。例如,G-蛋白偶联表面受体拮抗剂的有效剂量可以占据绝大多数位点,而相同受体的激动剂即使占据很小部分的受体也是有效应的。生物标志物结合得越牢固,花费节省就越大。

对于脑部疾病来说,要最准确地评估受体占有率可以通过PET或SPECT扫描测定放射性同位素示踪配体的药理学替换情况¹⁰。只要有合适的配体,临床药理学家就常规进行如此评估。不幸的是,只有几十个潜在的药物靶点有足够好的配体可以有把握的使用。发现一个新的PET或SPECT配体的成本和难度与发现一种新药物的成本和难度类似。这是一个夸大的说法。虽然研发这些配体的成本是相当大的,但由于它们只用在示踪剂上而减少了花费。而且这一限制在本质上减少了在应用于人体前,伦理学要求的安全和毒性检测的花费。

由于缺少合适的放射性配体进行直接的药物-受体结合定量检测,工业科学家使用药物动力学生物标志物对药物剂量的选择进行间接的指导^{11~13}。这些药物动力学生物标

志物从瞳孔测量法(一种自主神经张力的检测)到脑电图的波谱分析全都包括,其中有些已经在普通健康志愿者中研究过了,其他的在替代人群中(例如,分裂型人格障碍替代了精神分裂症)进行了研究,还有一些应用在计划治疗的患病个体中。但许多生物标志物的标准化和技术验证经常令人失望。虽然方法各异,但这些方法的根本原则是相同的:把观察到的特征作为一种中枢受体激活的证据。这种权宜的生物标志物的主要缺点是从药物靶点出发的并行路径产生的效果,与所期望的治疗效果不同。两个并行路径的药物动力学范围和重要阈值常常没有进行仔细校准。启动药物动力学生物标志物的剂量和达到治疗效果的剂量是不同的。许多药物动力学生物标志物并不一定能保证直接激活中枢受体。有很多刺激周围受体产生中枢效应的例子,例如,刺激周围迷走神经可以引起癫痫¹⁴、脑性瘫痪¹⁵和抑郁¹⁶。

有很多研究尝试用药理基因组学标志物来指导剂量的选择。人们对异烟肼(结核的一种标准治疗药物)的慢速乙酰化的认识已经有几十年了,但其对药物的研发或临床实践并没有产生实际的影响¹⁷。近年来,最深入研究的例子——与CYP2C9和维生素K环氧化还原酶复合物亚单位1(VKORC1)等位基因变异相关的华法林代谢率的差异¹⁸,就对药物剂量提供了有效的指导。考虑到多个纯合子和杂合子的等位基因组合的可能性,以及与体重和饮食的相互作用,还不清楚药物基因组学的测试对剂量选择的作用是否和标准生化测量(例如凝血酶时间,它结合了所有这些基因和环境因素)相同。目前最有说服力的药物基因组学测试是用缺陷性牛磺酸S-甲基转移酶基因(人群占有率0.3%)来预防服用单次量牛磺酸(例如巯基嘌呤或巯唑嘌呤)后出现的致命性造血细胞毒性¹⁹。

无论是受体占有率还是药物动力学生物标志物都不需要被监管机构认可为替代物,因为研究的发起者在使用剂量的选择方面有

很大的空间,仅受临床前期和 I 期研究可接受的药物安全范围的限制。

患者选择性生物标志物

在很大意义上,一些患者选择性的生物标志物常常用于企业资助的以诊断检查为形式的临床试验,在受试者之间区别哪些患有候选药物治疗谱中的疾病而哪些没有。例如,如果没有初步测定肺炎的病原体是革兰阳性菌或革兰阴性菌、病毒、分枝杆菌或其他,就无法开始临床试验。通常“患者选择性生物标志物”这个词应用的范围很窄——是把公认的诊断类别的患者再细分,比如把乳腺癌的患者根据组织病理学细分为 2 个亚组:可能对治疗有反应的和无反应的。

近年来,肿瘤学家对非替代生物标志物的发展起到了推动作用。当新型的“靶”治疗药物要取代或辅助广谱的细胞毒性药物时,就要用到非替代生物标志物。这类药物只对一部分的患者有效,对生物标志物起阳性反应的患者提示存在特殊的信号传导通路。目前著名的例子是赫赛汀治疗患者选择性生物标志物——*her2/neu*²⁰ 阳性的乳腺肿瘤患者,成为生物标志物被制药业接受的一个转折点,尽管从分析的角度来看,这种检测是相对半定量和主观的。随后是其他的患者选择性标志物,可以从大量的非反应性人群中筛选出大约 10% 的典型的反应性人群²¹。这些生物标志物不仅可以使临床试验规模更小,效率更高,也更易于进入拥挤的市场。患者选择性生物标志物的最大的优点是“个体化用药”,它可以避免治疗时入选了非反应患者可能带来的高昂的花费和明显的副作用。假如使用这些生物标志物可以促使大多数对治疗无反应的患者寻求其他的一些可能更有效的治疗措施,尤其是对患有威胁生命的疾病的患者,伦理学上的收益更大。

脑部疾病的非替代生物标志物的例子很难举出。但有四个值得提出。最值得一提的

是鉴别具有可挽救的缺血半暗带的卒中患者²²。第二个,*ApoE4* 携带者治疗反应不同的证据为设计阿尔茨海默病 III 期试验提供了信息。更多的初步研究提示在阿尔茨海默病非常早的前驱期²³,在极小的认知障碍出现前的几十年,就可以由 PET 测量葡萄糖摄取量的改变。这就为不可逆萎缩发生前实施疾病减缓治疗提供了信息。最后,大规模的精神分裂症基因研究已进行了一部分,有望鉴别出其中 20% 对抗精神分裂症药物反应良好的患者,50% 反应次之的患者和 30% 无任何反应的患者。大量未知的与该疾病相关的基因将给疾病治疗带来挑战²⁴⁻²⁶。

与剂量选择性生物标志物类似,监管机构并没有要求必须进行全面的验证保证能够称为替代物。试验发起商可以按他们的需要设定纳入标准的严格程度。然而,他们这样做会有限制市场占有率的风险,也是为了达到提供一种联合诊断方法的必须条件,这种联合诊断本身必须符合监管部门要求的可靠性标准。

检测药物毒性的生物标志物

总的来说,在 2000—2004 年间,毒性(20%)和无法接受的临床安全违规(12%)的总和是新化学实体研发中最大的损耗原因,虽然单独最大的损耗原因是临床 II 期研究缺乏有效性(28%)²⁷。这些类别的区分并不像看起来那样清楚。要在足够有效剂量和剂量相关的副作用之间进行权衡。除了研发造成的损耗之外,撤出市场的药品中 90% 多是因为安全问题⁶。因药品安全问题撤出市场的比例已经从 20 世纪 90 年代的 11% 到这十年预计达 20%。此外,撤回问题正在逐渐冲击一些更成熟的药物。这些安全问题导致了从资源到债务支付的巨大转换,有 8000 多例诉讼正在进行,也产生了灾难性的收益和市场资金总额的损失(近年来有过一夜之间损

失 10%~30% 的例子), 还有投入市场后监管的花费。此外, 药品因安全问题撤出市场已经在公众中败坏了制药业的声誉。

因此, 需要生物标志物在用药前鉴别出具有毒性副作用风险的个体²⁸。但很少有生物标志物能做到如此。更常见的是一些比如肝功能测试的生物标志物, 其能在受试者出现临床症状之前测出最早的药物诱导的毒性。值得一提的是美国 Affymetrix 公司的药物代谢酶和运载体 (Drug Metabolism Enzymes and Transporters, DMET) 分析, 它以 1936 个标志物为特色, 覆盖了制药 ADME 组目前推荐的标志物的 90% 以上。这个分析可用于通常并不进行药物动力学测量的 III 期试验以更好地了解代谢中潜在的变化, 这种代谢变化可能导致药物的毒性副作用或解释由于强代谢状态所致的有效性不足。需要不同的生物标志物策略来应对经常遇到 (经常是剂量相关) 的副作用及特异性的毒性。后者的发生率太低, 以至于药品在投入市场前在数千个体中并未能发现, II 期试验仅入选数百人, 发现几率就更小了。和特发性事件相关的生物标志物的事后鉴定受到严重的确认偏倚的影响, 除非进行前瞻性精细和昂贵的抽样²⁹。

检测有效性的生物标志物

这类生物标志物吸引了学术研究者最大的注意, 但也是最难验证的。和药效学生物标志物不同, 这些疾病进展标志物监测疾病事件链上的连续事件, 将药物靶点调节与需要治疗的病理生理学改变 (例如症状或疾病进展) 联系在一起。这些生物标志物的使用对减缓慢性疾病进程的药物研发有很大的作用, 比如有近十年自然病程的阿尔茨海默病³⁰。通过严格的临床标准进行足够长的临床试验来验证疾病的减缓的前景是不容乐观的。

在一些情况下, 我们可以设想生物标志

物可以快速识别潜在有效性。例如, 基于脑淀粉样物质负荷的减少来认定疾病减缓的治疗方法检测可以用匹斯堡化合物 B (Pittsburgh Compound B, PIB) 通过 PET 扫描进行定量测定在短期内完成³¹。用这种方法测量出淀粉样物质负荷的减少是进一步研究的必要标准, 但并不是充足标准。减少淀粉样物质负荷并不能保证使用主要临床终点的注册试验的成功。毕竟, 淀粉样物质的假说还没有被证实。然而, 保留对成功降低这一生物标志物的化合物进行的临床试验所需的资源是明智的。虽然原则上这个概念很简单, 但是实施这一方法就需要说明通过 PIB 显示的可能无效的淀粉样沉淀和 PIB 不能显示的可能有毒性的寡聚体³²两者的关系, 同时需要更好地理解这一检测动态量程最高点可能出现的天花板效应。类似的考虑因素也适用于检测脑脊液或血浆中的各种 A β 断片³³或磷酸化的 tau³⁴蛋白。

一种更可接受的反映疾病进展的生物标志物是影像容积——测定阿尔茨海默病患者的海马³⁵或全脑的容积。这种测量可重复性所需的技术问题已经解决³⁶。然而, 最近一些发现提示容积的保留和疾病进展的延缓并不必然相关³⁷。

为了比 2 期研究更快地评估药物的有效性, 人们尝试应用了替代人群而不是替代生物标志物——这里替代这个词是传统而不是科技意义的。在主要的精神疾病领域, 是否选用更容易招募的未用药的志愿者进行抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神分裂症药、认知功能增强剂等药物有效性的早期测试尚未有定论。这是不同类型的替代: 替代人群而不是替代生物标志物。神经症评分高的健康志愿者症状的改善是否预示能对抑郁患者有效³⁸? 分裂型人格障碍³⁹或药物所致精神病^{40,41}患者用药改善能否提示对精神分裂症患者起作用?

由监管机构认可的具有替代物功能的反映疾病进展的生物标志物是最受欢迎的。然

而,从其他治疗领域得到的经验显示这种确认是很困难的。把升高的胆固醇作为一种替代性生物标志物的漫长和艰难的过程是具有启发性的⁴²。确认替代物需要把多种药物机制所致的临床结果和确定的机制相联系。一个替代终点必须能预测对临床结果的治疗效果——比相关性更强的联系。虽然监管机构还没有发布明确的指南,但他们已经考虑了一系列的理论模式来判定什么时候达到了期望的阈值。其中之一是普伦提斯(Prentice)标准,他假定一个实际(例如,临床的)终点的替代物必须能够对治疗 and 反应无相关性这一无效假设进行充分验证⁴³,这显然是一个难以满足的条件。此外,虽然满足普伦提斯标准能确保对临床终点的治疗效果中包含了替代终点的治疗效果,但和通常的观点相反,反之却不能保证成立⁴⁴。

众多过去提出的替代生物标志物的缺点的例子说明需要一个严格的标准⁴⁵。值得注意的假阳性例子包括:骨放射性密度对骨质疏松导致的骨折;抑制室性心律失常对猝死⁴⁶;早期肿瘤反应对癌症的生存⁴⁷;CD4 计数对 AIDS 进展或死亡⁴⁸;心输出量、射血分数对充血性心力衰竭的生存⁴⁹;高密度脂蛋白的升高对动脉粥样硬化事件(例如缺血性卒中和心肌梗死)。值得注意的假阴性例子是在慢性肉芽肿疾病中用药物对减少感染率无效来说明对超氧化物生成的生物标志物的预期效应⁵⁰。

结 论

虽然生物标志物替代终点的确认可能是一个需要十年乃至几十年的工程,需要的不仅是一家机构的资源,还是竞争前的协作组织(例如阿尔茨海默病神经影像倡议项目)应该追求的方向。替代生物标志物的有效性不仅对寻求新药上市的制药公司有益,也可以提高追求患者最佳治疗的临床医师的治疗设备的效率。另外,特定的“非替代”生物标

志物发现和验证相关的一些高风险由联合机构或合作组织来处理可能是最有效的,而其他的,尤其涉及那些为市场设计的化合物的化学结构,必须由一个独立的公司接收。

分析生物标志物的各种类型远非一项学术活动,而是合理实施所必需的。

致 谢

在此非常感谢 Jennifer Lee、Matt Bell、Hong Wan、Paul Silver、Steve Moore、Giora Feuerstein、Michael Burczinski、Mark Beggs、Soren Andersen、Bob Michel、Garry Honey 及 Dan Crowther 等提出有益意见。特别感谢 Graham K. Jones、Alex Micu、Terry Ryan 及 Ole Vesterqvist 等对于文章的大力修改。本文尚存在很多不足之处。

利 益 冲 突

O. H. 受雇于惠氏公司研究机构。

(张允 王新 邢成名 译)

参 考 文 献

1. Drews, J. 1998. *In Quest of Tomorrow's Medicines*. Springer. New York.
2. Chakravarty, A.G. 2007. Surrogate markers—their role in regulatory decision process. www.fda.gov/cder/Offices/Biostatistics/Chakravarty_376/sld018.htm (accessed June 29, 2009).
3. Kosorok, M.R. & T.R. Fleming. 1993. Using surrogate failure time data to increase cost effectiveness in clinical trials. *Biometrika* **80**: 823–833.
4. Wittes, J., E. Lakatos & J. Probstfield. 1989. Surrogate endpoints in clinical trials: cardiovascular diseases. *Stat. Med.* **8**: 415–425.
5. CMR International. 2005. Global R&D Performance Metrics Programme: Industry Success Rates Report, May 2005, p. 7.
6. Schuster, D., C. Laggner & T. Langer. 2005. Why drugs fail—a study on side effects in new chemical entities. *Curr. Pharm. Des.* **11**: 3545–3549.
7. Hurko, O. & J.L. Ryan. 2005. Translational research in central nervous system drug discovery. *NeuroRx* **2**:

- 671–682.
8. Pangalos, M.N., L.E. Schechter & O. Hurko. 2007. Drug development for CNS disorders: strategies for balancing risk and reducing attrition. *Nat. Rev. Drug Disc.* **6**: 521–532.
9. Littman, B.H. & S.A. Williams. 2005. The ultimate model organism: progress in experimental medicine. *Nat. Rev. Drug Discov.* **4**: 631–638.
10. Meyer, J.H. & M. Ichise. 2001. Modeling of receptor ligand data in PET and SPECT imaging: a review of major approaches. *J. Neuroimaging* **11**: 30–39.
11. De Visser, S.J., J. Van Der Post, M.S. Pieters, *et al.* 2001. Biomarkers for the effects of antipsychotic drugs in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **51**: 119–132.
12. Dumont, G.J.H., S.J. De Visser, A.F. Cohen, *et al.* 2005. Biomarkers for the effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **59**: 495–451.
13. De Visser, S.J., J.P. van der Post, P.P. De Waal, *et al.* 2003. Biomarkers for the effects of benzodiazepines in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **55**: 39–50.
14. Groves, D.A. & V.J. Brown. 2005. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **29**: 493–500.
15. Jaseja, H. 2008. Vagal nerve stimulation: exploring its efficacy and success for an improved prognosis and quality of life in cerebral palsy patients. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **110**: 755–762.
16. Shafique, S. & M.C. Dalsing. 2006. Vagus nerve stimulation therapy for treatment of drug-resistant epilepsy and depression. *Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther.* **18**: 323–327.
17. Evans, D.A.P., K.A. Manley & V.A. McKusick. 1960. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Brit. Med. J.* **2**: 485–491.
18. Gage, B.F. & L.J. Lesko. 2008. Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues. *J. Thromb. Thrombolysis.* **25**: 45–51.
19. Lennard, L., J.A. Van Loon & R.M. Weinshilboum. 1989. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin. Pharmacol. Ther.* **46**: 149–154.
20. Baselga, J., L. Norton, J. Albanell, *et al.* 1998. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res.* **58**: 2825–2831.
21. Phillips, K.A., S.Y. Liang, S. Van Bebber, *et al.* 2008. Challenges to the translation of genomic information into clinical practice and health policy: utilization, preferences and economic value. *Curr. Opin. Mol. Ther.* **10**: 260–266.
22. Gasparotti, R., M. Grassi, D. Mardighian, *et al.* 2009. Perfusion CT in patients with acute ischemic stroke treated with intra-arterial thrombolysis: predictive value of infarct core size on clinical outcome. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **30**: 722–727.
23. Reiman, E.M., K. Chen, G.E. Alexander, *et al.* 2004. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**: 284–289.
24. Harrison, P. & D. Weinberger. 2005. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol. Psychiatry* **10**: 40–68.
25. Hurko, O. 2001 Genetics and genomics in neuropsychopharmacology: the impact on drug discovery and development. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **11**: 491–499.
26. Craddock, N., M.C. O'Donovan & M.J. Owen. 2008. Genome-wide association studies in psychiatry: lessons from early studies of non-psychiatric and psychiatric phenotypes. *Mol. Psychiatry* **13**: 649–653.
27. Hurko, O. 2006. The impact of preclinical drug safety on R&D productivity. *Exp. Op. Drug Disc.* **1**: 369–372.
28. O'Toole, M., D.B. Janszen, D.K. Slonim, *et al.* 2005. Risk factors associated with beta-amyloid(1–42) immunotherapy in preimmunization gene expression patterns of blood cells. *Arch. Neurol.* **62**: 1531–1536.
29. Holden, A.L. 2007. The innovative use of a large-scale industry biomedical consortia to research the genetic basis of drug induced serious adverse events. *Drug Discov. Today: Technol.* **4**: 75–87.
30. Wan, H.I., M. Day, O. Hurko, *et al.* 2007. Biomarkers for Alzheimer's disease: translational medicine approaches in development of disease modifying therapeutics: Part 1. Biochemical biomarkers for disease-modifying therapeutics in Alzheimer's disease. *Am. Drug Disc.* **2**: 44–50.
31. Klunk, W.E., H. Engler, A. Nordberg, *et al.* 2004. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.* **55**: 306–319.
32. Klein, W.L. 2002. Abeta toxicity in Alzheimer's disease: globular oligomers (ADDLs) as new vaccine and drug targets. *Neurochem. Intl.* **41**: 345–352.
33. Hansson, O., H. Zetterberg & K. Blennow. 2008. Evaluation of plasma Abeta40 and Abeta42 as predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol. Aging* 2008 Oct 25. [Epub ahead of print].
34. Riekse, R.G., G. Li, E.C. Petrie, *et al.* 2006. Effect of statins on Alzheimer's disease biomarkers in cerebrospinal fluid. *J. Alzheimer's Dis.* **10**: 399–406.
35. Morra, J.H., Z. Tu, L.G. Apostolova, *et al.* 2009. Automated mapping of hippocampal atrophy in 1-year repeat MRI data from 490 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and elderly con-

- trols. *Neuroimage* **45**: S3–S15.
36. Frost, C., M.G. Kenward & N.C. Fox. 2008. Optimizing the design of clinical trials where the outcome is a rate. Can estimating a baseline rate in a run-in period increase efficiency? *Stat. Med.* **27**: 3717–3731.
 37. Grundman, M., S. Gilman, R.S. Black, *et al.* 2008. An alternative method for estimating efficacy of the AN1792 vaccine for Alzheimer disease. *Neurol* **71**: 697.
 38. Chan, S.W., R. Norbury, G.M. Goodwin, *et al.* 2009. Risk for depression and neural responses to fearful facial expressions of emotion. *Br. J. Psychiatry* **194**: 139–145.
 39. Soliman, A., G.A. O'Driscoll, J. Pruessner, *et al.* 2008. Stress-induced dopamine release in humans at risk of psychosis: a [¹¹C]raclopride PET study. *Neuropsychopharmacology* **33**: 2033–2041.
 40. Oranje, B., C.C. Gispen-De Wied, H.G. Westenberg, *et al.* 2009. Haloperidol counteracts the ketamine-induced disruption of processing negativity, but not that of the P300 amplitude. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **21**: 1–10.
 41. Williams, H.J., C.R. Zamzow, H. Robderson, *et al.* 2006. Effects of clozapine plus lamotrigine on phencyclidine-induced hyperactivity. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **30**: 239–243.
 42. Tolbert, J.A. 2003. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2**: 517–526.
 43. Prentice, R.L. 1989. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat. Med.* **8**: 431–440.
 44. Berger, V.W. 2004. Does the Prentice criterion validate surrogate endpoints? *Stat. Med.* **23**: 1571–1578.
 45. Fleming, T.R. & D.L. Demets. 1996. Surrogate endpoints in clinical trials: are we being misled? *Ann. Intern. Med.* **125**: 605–613.
 46. Echt, D.S., P.R. Liebson, L.B. Mitchell, *et al.* 1991. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N. Engl. J. Med.* **324**: 781–788.
 47. Johnson, J.R. & R. Temple. 1985. Food and Drug Administration requirements for approval of new anticancer drugs. *Cancer Treat Rep.* **69**: 1155–1159.
 48. Choi, S., S.W. Lagakos, T.T. Schooley, *et al.* 1993. CD4⁺ lymphocytes are an incomplete surrogate marker for clinical progression in persons with asymptomatic HIV infection taking zidovudine. *Ann. Intern. Med.* **118**: 674–680.
 49. Packer, M., J.R. Carver, R.J. Rodehoffer, *et al.* 1991. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N. Engl. J. Med.* **325**: 1468–1475.
 50. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. 1991. A controlled trial of interferon γ to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N. Engl. J. Med.* **324**: 509–516.

2. 生物标志物、痴呆及公共卫生

C. F. Wright,^a A. Hall,^a F. E. Matthews,
^b 及 C. Brayne^c

^a 英国剑桥 PHG 基金会

^b 英国剑桥 MRC 生物统计部

^c 英国剑桥大学公共卫生及基础护理系

公共卫生定义为社会有组织的为提高全民健康的事业。它通常从预防角度分为一级预防、二级预防及三级预防,分别代表病因预防、改变自然病程和通过理解疾病病理生理机制减缓病情。生物标志物在痴呆预防的这三个水平中均起重要作用。从公共卫生角度,生物标志物最重要的作用是筛查。筛查对于公共卫生具有特别意义,包括作为核心要素的疾病早期发现,及治疗或预防措施以降低疾病负担。在此,本文将介绍生物标志物想要在痴呆人群预防中起作用必须具备的各种条件,包括科学和技术方面及伦理、法律和社会方面的考虑。确保研究过程中注意到了这些方面的问题是必要的。

关键词:痴呆;生物标志物;公共卫生;预防;筛查;阿尔茨海默病

公共卫生背景

公共卫生的重点之一是疾病预防。需要在疾病发展的不同阶段进行针对性预防,包括疾病出现之前、无症状期及临床诊断后。因此,可分为三个水平的预防(图 2.1)。一级预防为社区水平,目的是消除所有的病因(或危险因素),因此主要是预防发病。二级预防通常是通过有组织地筛查程序来完成,目的是在任何症状出现之前早期发现疾病,此时治疗可能终止疾病发展。最后,三级预防是在疾病确诊后于临床机构进行,目的是阻止疾病进一步加重、延缓进展或减少并

发症。

公共卫生的目标通常是一级预防和二级预防。这些预防措施需要有疾病发展与特异性危险因素或某种可测定的特征(例如,某种生物标志物)之间存在强烈相关性的流行病学证据。二级预防比一级预防更有针对性,因为其目的是在高危人群中发现无症状的疾病。这需要通过有组织的筛查程序来完成,这种筛查程序可以检测特殊人群亚组中的个体以判断他们是否患有无症状性疾病。虽然,早期发现疾病看似是令人鼓舞的,但也要担心其危害可能高于获益。1968 年, Wilson 和 Jungner 制订了一系列的评价筛查程序的正确性、可行性、有效性及合理性的标准,以